

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

⑤ Int. Cl.

⑥ 日本分類

日本国特許庁

⑩ 特許出願公告

C 07 d

16 E 363

昭45-39543

A 61 k

30 B 4

⑩ 特許公報

④ 公告 昭和45年(1970)12月12日

30 B 53

発明の数 1

(全4頁)

1

2

## ⑤4 ベンズイミダゾール誘導体の製造法

① 特 願 昭42-72902

② 出 願 昭42(1967)11月13日

③ 発 明 者 長谷川元

武蔵野市中町2の25の6

同

丸山裕

東京都杉並区和田2の35の7

④ 出 願 人 吉富製薬株式会社

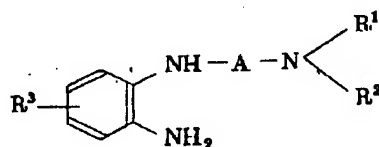
大阪市東区平野3の35

代 表 者 不破泰

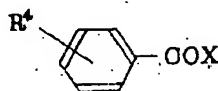
代 理 人 弁理士 高宮城勝

## 発明の詳細な説明

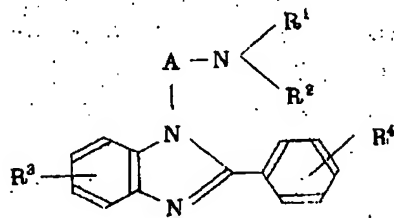
本発明は一般式



で表わされる化合物と一般式



で表わされる化合物とを縮合・閉環反応させることを特徴とする一般式



で表わされるベンズイミダゾール誘導体の製造法

に関する。

上記各式中、Aは低級アルキレン基(たとえばエチレン、プロピレン、トリメチレン、2-メチルトリメチレン、テトラメチレンなど)を、 $R^1$ 、

- 5  $R^2$  は同一または異なつて低級アルキル基(たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど)、低級アルケニル基(たとえばプロペニル、ブテニルなど)、低級アルキニル基(たとえばプロピニル、ブチニルなど)、アリール基  
10 (たとえば低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲンなどを置換分として有していてもよいフェニル)、アラルキル基(たとえば低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲンなどを置換分として有していてもよいベンジル、フェネチル)を、  
15  $R^3$  は低級アルコキシ基(たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど)を、 $R^4$  は水素、ハロゲン、ニトロ、低級アルコキシ基を、Xは水素、水酸基、ハロゲン、アルコキシカルボニルオキシまたはアラルキルオキシカルボニルオキシ(たとえばエトキシカルボニルオキシ、第3級ブトキシカルボニルオキシ、ベンジルオキシカルボニルオキシなど)を表わす。

(I)

(II)

本発明の縮合・閉環反応は一般式(I)および

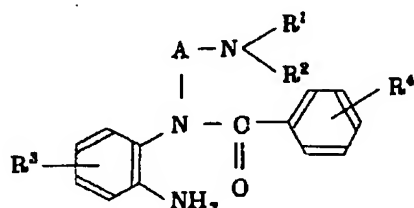
(II)の化合物を、たとえば水、アルコール類、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類などの溶媒中で、あるいは溶媒の不存在下に、必要により脱酸剤、縮合助剤の存在下にまたは酸化的条件下に、また必要により加熱することにより行われる。

とりわけ好ましい本発明の実施態様としては、

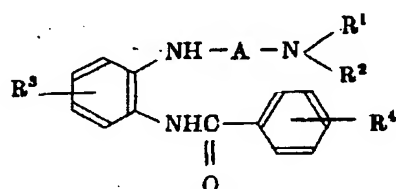
- 30 ① Xが水素の場合には、一般式(I)の化合物と一般式(II)の化合物またはその酸性亜硫酸ナトリウム付加体とを、溶媒中で直接、または酢酸第二銅、四酢酸鉛、空気-パラジウム・炭素などを加えて酸化的条件をつくり、反応させ、反応促進のため  
35 溶媒の沸点に加熱する実施法、② Xが水素以外の場合には一般式(I)および(II)の化合物を、溶媒中で、ピリジン、トリエチルアミン、ジエチルアニリン、クロル炭酸アルキル、ジシクロヘキシル

3

カルボジイミドなどの脱酸剤、縮合剤および縮合助剤の存在下に反応させ、中間体



または



〔式中各記号は前記と同意義〕

を生成させ、ついで所望により溶媒を留去後に加熱して脱水閉環する実施法などがある。

かくして得られる一般式(Ⅲ)の化合物は塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、磷酸などの無機酸または酢酸、シユウ酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、フマル酸、サリチル酸、安息香酸、ナフトエ酸などの有機酸と付加塩を形成させることがで

きる。  
本発明の目的化合物は中枢抑制作用、興奮作用、鎮痛作用、抗炎症作用、血管拡張作用などの薬理作用を示し、医薬として有用である。

#### 実施例 1

ベンズアルデヒド酸性亜硫酸ナトリウム付加物 14.8gと2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-メトキシアニリン8.7gをイソプロパノール200ml中で4時間攪拌還流した後、不溶物を濾別し、濾液を濃縮する。残渣を水及びクロロホルムで処理し、クロロホルム層を取り、乾燥後濃縮する。残留油状物にイソプロパノール100mlを加えて溶解し、これに濃塩酸8mlを加えると塩酸塩の粗結晶13gを得る。イソプロパノールより再結晶すると、融点151~153gの淡桃色針状結晶の1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-フェニル-6-メトキシベンズイミダゾール・2塩酸塩・3水和物 7gを得る。

#### 実施例 2

酸性亜硫酸ナトリウム8.5gを水15mlにとか

4

し、激しく攪拌しながらm-メトキシベンズアルデヒド10gを100mlのイソプロパノールに溶解したものを1度に加え、亜硫酸付加物を形成させる。これに2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-メトキシアニリン14.5gのイソプロパノール100ml溶液を1度に加え、攪拌しながら4時間還流させる。反応終了後、実施例1と同様に処理すると14.6gの1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(m-メトキシフェニル)-6-メトキシベンズイミダゾール・2塩酸塩・3水和物を融点149~151℃の淡桃色針状結晶として得る。

#### 実施例 3

o-クロルベンズアルデヒド8g、2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-メトキシアニリン11g、10%パラジウム炭素10gをベンゼン200mlに加え、還流しながら4時間空気を送入する。反応後、触媒を濾別し、濾液を飽和酸性亜硫酸ナトリウム水溶液で洗い、ベンゼン層を濃縮する。残留する油状物をイソプロパノール100mlに溶解し、以下実施例1と同様に処理すると、10.9gの1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(o-クロロフェニル)-6-メトキシベンズイミダゾール・2塩酸塩・2水和物が融点128~130℃の無色板状結晶として得られる。

#### 実施例 4

o-メトキシベンズアルデヒド8.7gと2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-メトキシアニリン12gをエタノール300mlに溶解し、2時間還流後、これに酢酸第二銅25gの水(250ml)溶液を攪拌下に滴下する。1時間そのまま反応させ、冷却後、反応混合物に硫化水素ガスを飽和させ、生じた硫化銅を濾別し、熱エタノールで洗う。濾液に脱色炭を加え、煮沸後濾過する。濾液を濃縮した後、残留物にイソプロパノール100mlと濃塩酸10mlの混液を加えて、溶解後放置すれば、塩酸塩の粗結晶が析出する。この結晶を濾取し、イソプロパノールから再結晶すると、8gの1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(o-メトキシフェニル)-6-メトキシベンズイミダゾール・2塩酸塩・2水和物を融点134~135℃の無色針状晶として得る。

#### 実施例 5

p-イソプロボキシ安息香酸10gをクロロホ

5

ルム70mlにとかし、攪拌下塩化チオニル6.5gを滴下し、3時間還流する。冷後、トリエチルアミン12gを加えてp-イソプロポキシ安息香酸クロライド・トリエチルアミンのクロロホルム溶液を製する。

2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-メトキシアニリン12gをクロロホルム100mlに溶解し、外部冷却攪拌下に0℃以下で上記p-イソプロポキシ安息香酸クロライド・トリエチルアミンのクロロホルム溶液を滴下する。滴下後一夜室温で放置し、反応混合物を希カセイソーダ、水の順に洗い、乾燥後クロロホルムを留去する。残留油状物を油浴中160℃で4時間、200℃で1時間保持する。冷却後、反応物をイソプロパノールに溶解し、濃塩酸12mlを加えて粗塩酸塩結晶を得る。イソプロパノール・エタノールから再結晶すると、融点254~5℃の1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(p-イソプロポキシフェニル)-6-メトキシベンズイミダゾール・2塩酸塩・3水和物16gが無色針状結晶として得られる。

#### 実施例 6

p-エトキシ安息香酸6.8g、トリエチルアミン5.5g、クロロホルム70mlの溶液にクロロ炭酸エチル5.7gとクロロホルム30mlの溶液を反応温度を0℃以下に保ちながら滴下する。室温で3時間放置後、2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-メトキシアニリン7.6gとクロロホルム70mlの溶液を5℃以下で滴下する。一夜放置後、反応液を水洗、乾燥、濃縮し、残留物を実施例5と同様に加熱閉環させ、ついで塩酸塩となし、イソプロパノールより精製すると、融点240~242℃の1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(p-エトキシフェニル)-6-メトキシベンズイミダゾール2塩酸塩・3水和物の無色針状結晶7.7gを得る。

#### 実施例 7

安息香酸6.0g、ジシクロヘキシルカルボジミド12g、ピリジン70mlの溶液に、2-(3-ジメチルアミノプロピルアミノ)-4-メトキシアニリン12g、ピリジン70mlの溶液を冷却下に加える。一夜放置後、6時間還流する。ピリジンを留去し、残留物に1規定塩酸200mlを加え、加熱後室温に冷却し、不溶のジシクロヘキシル尿素を濾別する。濾液をアルカリ性となし、遊

6

離する油状物をクロロホルムで抽出する。抽出層を水洗、乾燥、濃縮し、残留油状物を実施例1と同様に処理せると、融点151~153℃の1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-フェニル-6-メトキシベンズイミダゾール・2塩酸塩・3水和物5.3gを得る。本物質は赤外スペクトル、混融試験により、実施例1で得られる物質と同一であることが確認される。

本発明方法によると、さらにたとえば次の化合物が得られる。

1-(2-ジベンジルアミノエチル)-2-フェニル-6-メトキシ・ベンズイミダゾール、融点：43~48℃

1-(3-N-フェニル-N-メチルアミノプロピル)-2-(0-メトキシフェニル)-6-メトキシベンズイミダゾール、融点：80~83℃

1-(3-ジエチルアミノプロピル)-2-(p-ブトキシフェニル)-6-メトキシベンズイミダゾール、沸点167~181℃/0.07~0.09mmHg

1-(3-ジ-p-トリルアミノプロピル)-2-(m-メトキシフェニル)-6-メトキシベンズイミダゾール、融点：72~77℃

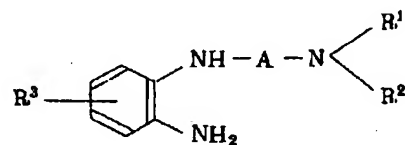
1-(3-ジアリルアミノプロピル)-2-(p-エトキシフェニル)-6-メトキシベンズイミダゾール、沸点：170~178℃/0.07~0.1mmHg

1-(3-ジメチルアミノプロピル)-2-(p-ニトロフェニル)-6-メトキシベンズイミダゾール、融点：69~73℃

1-(3-ジプロパルギルアミノプロピル)-2-フェニル-6-メトキシベンズイミダゾール、沸点：188~198℃/0.07~0.15mmHg

特許請求の範囲

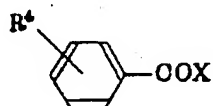
1



〔式中R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>は同一または異なつて低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、アリール基、アラルキル基を、R<sup>3</sup>は低級アルコキシ基を、Aは低級アルキレン基を示す。〕で表わ

7

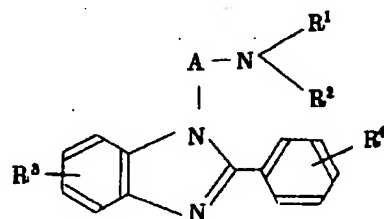
される化合物と一般式



〔式中  $R^4$  は水素、ハロゲン、ニトロ、低級アルコキシ基を、Xは水素、水酸基、ハロゲン、アルコキシカルボニルオキシまたはアラルキルオキシカルボニルオキシを示す。〕で表わされる化合物 10 とを反応させることを特徴とする一般式

8

5



〔式中各記号は前記と同意義を示す。〕で表わされるベンズイミダゾール誘導体の製造法。